

## (12) NACH DEM VERTRAG VON VENEDIG VON 1967 VON DER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/47928 A2

(51) Internationale Patentklassifikation?: C07D 487/00

Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12597

(22) Internationales Anmeldedatum:  
12. Dezember 2000 (12.12.2000)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 62 928.5 24. Dezember 1999 (24.12.1999) DE  
100 03 323.7 27. Januar 2000 (27.01.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

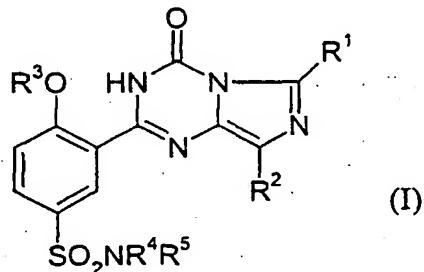
## Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL IMIDAZO[1,3,5]TRIAZINONES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE IMIDAZO[1,3,5]TRIAZINONE UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel imidazo[1,3,5]triazinones of the general formula (I), to a method for their production and to their use as medicaments, in particular as inhibitors of cyclic GMP metabolising phosphodiesterases.

WO 01/47928 A2

(57) Zusammenfassung: Es werden neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen, beschrieben.

### Neue Imidazo[1,3,5]triazinone und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazo[1,3,5]triazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren 5 cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen.

Die Synthese von Imidazo[1,3,5]triazinonen ist beschrieben in J. Org. Chem. (1979), 44(10), 1740-2; in J. Org. Chem. (1979), 44(22), 3835-9; in J. Org. Chem. (1981), 46 (18), 3681-5 und J. Chem. Res. Synop. (1994), (3), 96-7. Über eine biologische 10 Wirkung wird nicht berichtet.

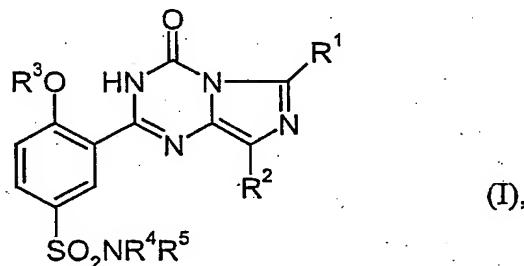
Imidazo[1,3,5]triazinone mit antiviraler und/oder Antitumorwirkung sind beschrieben in Nucleosides Nucleotides (1987), 6(4), 663-78; in Eur. J. Med. Chem. (1992), 27(3), 259-66; in J. Heterocycl. Chem. (1993), 30(5), 1341-9; in J. Med. 15 Chem. (1995), 38(18), 3558-68 und Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(2), 185-8. Die in diesen Literaturstellen genannten Verbindungen wurden meist als Guanin bzw. Guanosin-Analoga hergestellt und sind daher in der Regel in 2-Stellung mit -NH<sub>2</sub>, -SH oder -H substituiert. Keine der beschriebenen Verbindungen enthält einen Phenylring oder einen substituierten Phenylring in der 2-Stellung. Von keiner der beschriebenen Verbindungen ist eine inhibitorische Wirkung gegen Phosphodiesterasen 20 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren der cyclischen Guanosin 3',5'-monophophat metabolisierenden Phosphodiesterasen 25 (cGMP - PDE's). Entsprechend der Nomenklatur von Beavo und Reifsnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) handelt es sich um die Phosphodiesterase Isoenzyme PDE-I, PDE-II und PDE-V.

Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, anti-thrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeit- 30

modulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komas and C. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100). Die Inhibition der cGMP-PDE's kann auch eine Verstärkung der Erektion bewirken. Daher sind solche  
5 Verbindungen zur Behandlung zur erektilen Dysfunktion geeignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I)



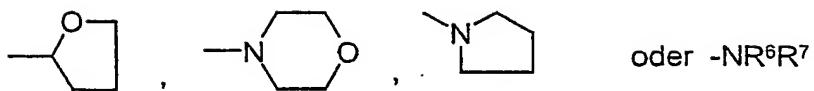
10 in welcher

15 R<sup>1</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht,

20 R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

25 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

5 worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1-C_6$ )-Alkyl bedeuten,

10 und/oder seinerseits ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl oder durch einen Rest der Formel  $-SO_2NR^8R^9$  substituiert sind,

15 worin

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1-C_6$ )-Alkyl bedeuten,

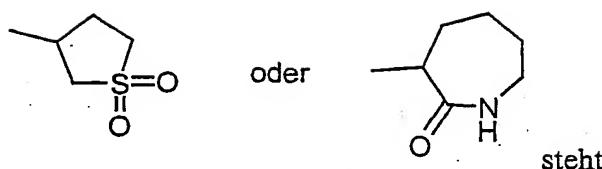
20 oder

$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht

und

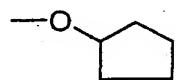
25

## R<sup>5</sup> für Reste der Formeln



oder

5 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> oder -CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>13</sup>)

10 substituiert ist,

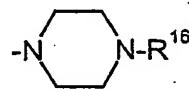
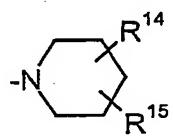
worin

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl  
15 bedeuten,

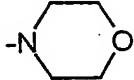
R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
bedeuten,

20 oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der  
Formeln



oder



25 bilden,

worin

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

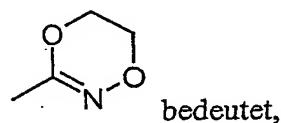
5

oder

R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet

10

und

R<sup>15</sup> einen Rest der Formel

bedeutet,

15

oder

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH<sub>3</sub> bilden,

20

R<sup>16</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet

25

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racem-

30

formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereo-isomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Er-

5 findung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, 10 Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylamino- 20 ethanol, Arginin, Lysin, Ethylen diamin oder 2-Phenylethylamin.

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

25 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bzw. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy. Bevorzugt 5 ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, 10 Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind 15 Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

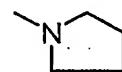
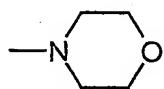
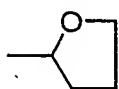
20 R<sup>1</sup> für Methyl oder Ethyl steht,

R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht,

25 R<sup>3</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, 30 Hydroxy oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach,

gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



oder -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

5

substituiert ist,

worin

10 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

und/oder seinerseits (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> substituiert sind,

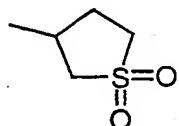
15 oder

20 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

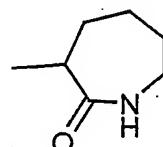
und

R<sup>5</sup> für Reste der Formeln

25



oder

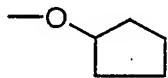


steht

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

5



-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> oder -CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>13</sup>)

substituiert ist,

10

worin

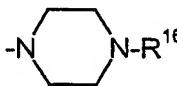
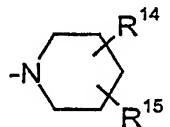
R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

15

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

20 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln



oder



bilden,

worin

25

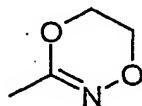
R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

5 R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet

und

10 R<sup>15</sup> einen Rest der Formel



bedeutet,

oder

15 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH<sub>3</sub> bilden,

R<sup>16</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder  
Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrryl oder Thienyl bedeutet

20 und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

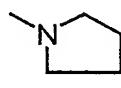
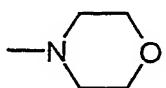
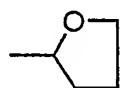
25 in welcher

R<sup>1</sup> für Methyl oder Ethyl steht,

30 R<sup>2</sup> für n-Propyl oder für Cyclopentyl steht,

15       $R^3$       für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

20       $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy, Hydroxy oder für ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



oder  $-NR^6R^7$

25      substituiert ist,

worin

30       $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

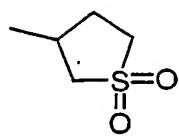
35      und/oder seinerseits ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Hydroxy, Methoxy oder durch einen Rest der Formel  $-SO_2NH_2$  substituiert sind,

40      oder

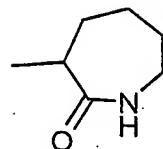
45       $R^4$       für Wasserstoff oder Methyl steht

50      und

55       $R^5$       für Reste der Formeln



oder

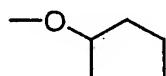


steht

oder

5

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Acetyl, Methoxy oder durch Reste der Formeln



-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> oder -CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>13</sup>)

10

substituiert ist,

worin

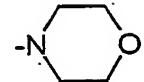
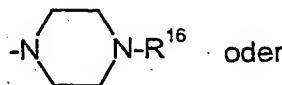
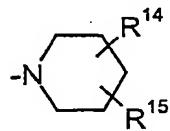
R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl  
15 bedeuten,

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> Methyl bedeuten,

oder

20

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der  
Formeln



bilden,

25

worin

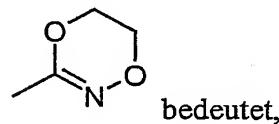
$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder einen Rest der Formel  $-(CH_2)_2-OH$  bedeuten,

5 oder

$R^{14}$  Wasserstoff bedeutet

und

10  $R^{15}$  einen Rest der Formel



15 oder

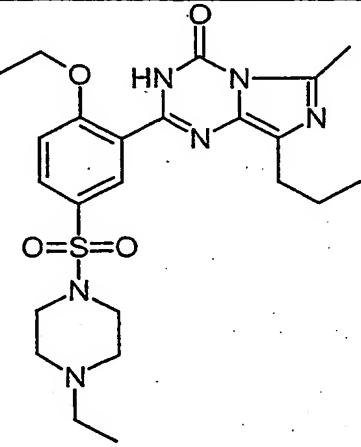
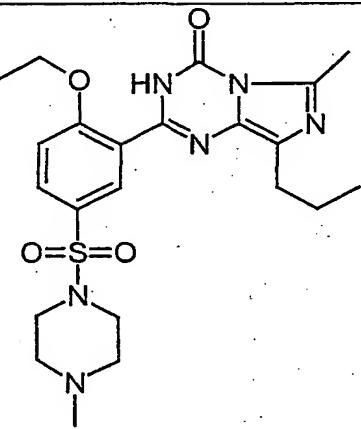
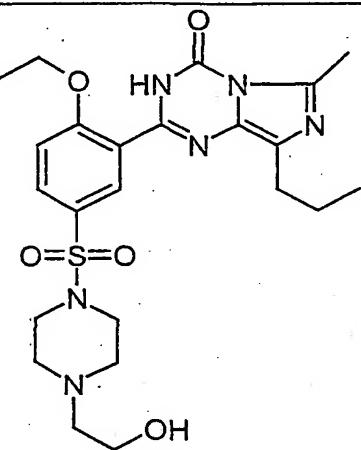
$R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=N-O-CH_3$  bilden,

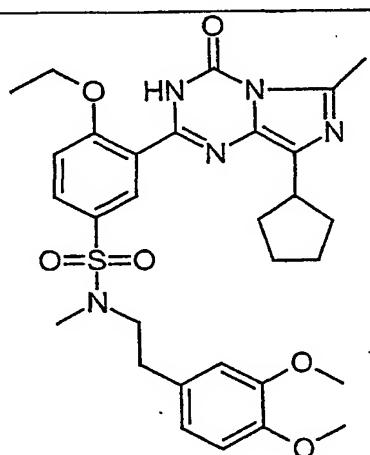
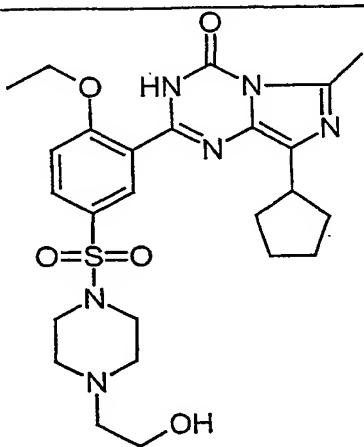
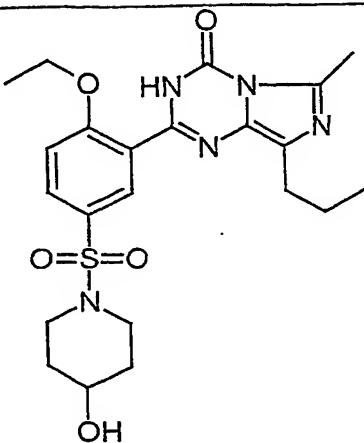
20  $R^{16}$  Wasserstoff, Pyrimidyl oder einen Rest der Formel  $-(CH_2)_2-OH$  bedeutet

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

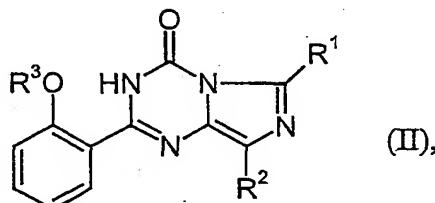
Ganz besonders bevorzugt sind folgende erfindungsgemäße Verbindungen:

Struktur





Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, bei dem man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



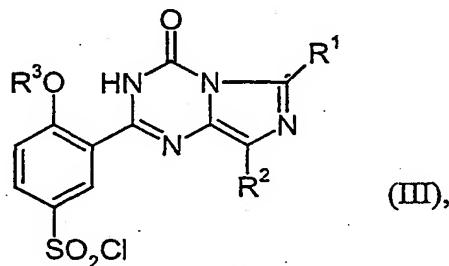
5

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

10

zunächst durch Umsetzung mit Chlorsulfonsäure (ClSO<sub>3</sub>H), gegebenenfalls in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



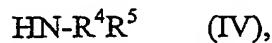
15

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20

überführt und in einem letzten Schritt mit Aminen der allgemeinen Formel (IV)



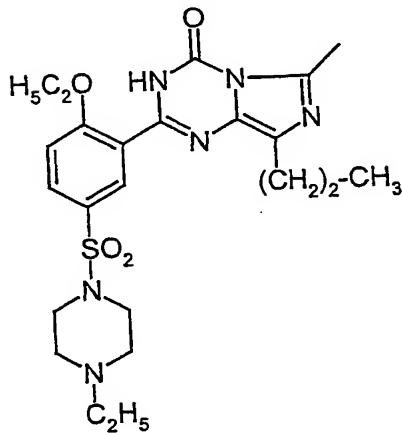
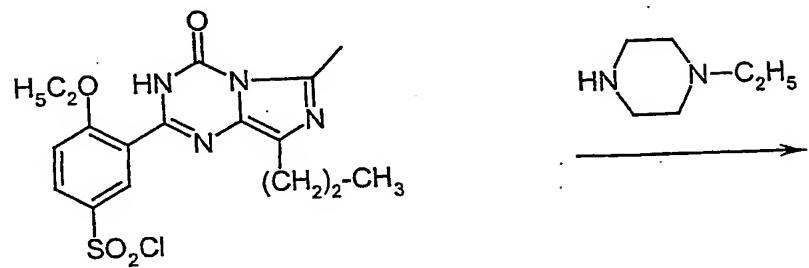
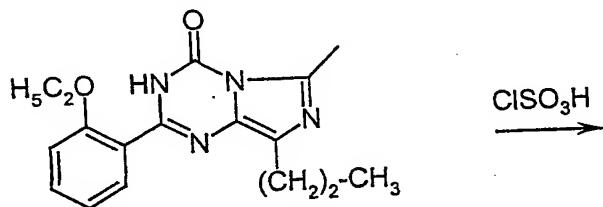
in welcher

$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

5

umsetzt.

Das erfundungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



10

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethyl-ether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

10

Die Reaktionstemperaturen können im allgemeinen in einem größeren Bereich variieren. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 70°C.

15

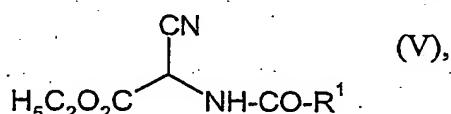
Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

20

Die Umsetzungen können beispielsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und bei Normaldruck erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

25



in welcher

$\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

30

im System  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  /  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

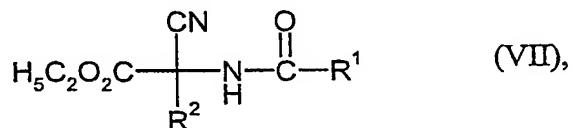
$\text{R}^2$ -Halogen (VI),

5 in welcher

$\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

10

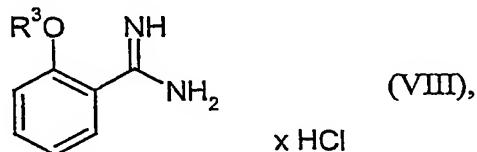


in welcher

15  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

20 anschließend ebenfalls im System  $\text{NaO}_2\text{H}_5$  /  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  eine Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

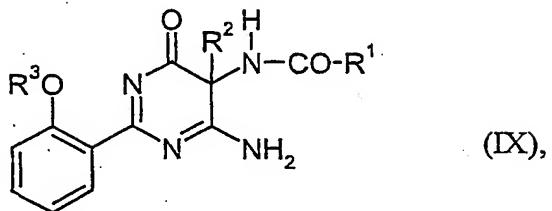


in welcher

25

$\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



5 in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

durchführt,

10

und abschließend in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit von Hexamethyldisilazan (HMDS) und Chlortrimethylsilan (TMSCl) cyclisiert.

15

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

20

Die Reaktionstemperaturen können im allgemeinen in einem größeren Bereich variieren. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $200^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $70^{\circ}\text{C}$ .

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

5 Die Umsetzungen können beispielsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und bei Normaldruck erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (V), (VI), (VII) und (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind teilweise neu und können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspktrum.

20 Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der c-GMP metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von c-GMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren, eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

25 Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die

auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Hierzu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskuläre Erkrankungen.

10

Unter dem Begriff „kardiovaskulären Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung fallen Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

15

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben. Hierzu zählen beispielsweise cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionssschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.

20

25 Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die 5  $\text{Ca}^{2+}$ -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ<sup>R</sup> Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and 10 Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100  $\mu\text{l}$  in 15 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq  $^3\text{HcAMP}$  oder  $^3\text{HcGMP}$  enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist  $10^{-6}$  mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, daß während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50 % des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE 20 II zu testen, wird als Substrat  $^3\text{HcAMP}$  verwendet und dem Ansatz  $10^{-6}$  mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die  $\text{Ca}^{2+}$ -Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch 1  $\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$  und 0,1  $\mu\text{M}$  Calmodulin zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100  $\mu\text{l}$  Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM 25 AMP enthält, gestoppt. 100  $\mu\text{l}$  des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [ $^3\text{H}$ ] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [ $^3\text{H}$ ] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für 30 die Aktivitätsbestimmung der PDE II wurde der [ $^3\text{H}$ ] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz  $10^{-6}$  M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben

wurde. Für die Messung der PDE I wurden  $10^{-7}$  M Calmodulin und  $1\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$  zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [ $^3\text{H}$ ] cGMP SPA assay gemessen.

5 Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

10 Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an normotonen und an SH-Ratten und an Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

15 Die Untersuchung auf erekitionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [H. Naganuma, T. Egashira, J. Fuji, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177-183 (1993)]. Die Substanzen wurden oral oder parenteral appliziert.

20 Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.B. perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.

10 Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z.B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag 20 zu verteilen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

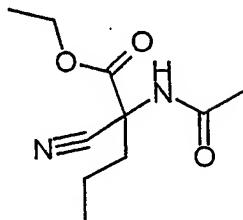
In den folgenden Herstellungsbeispielen der Vorstufen und Endprodukte ist in Strukturformeln mit einer oder mehreren ungesättigten Valenzen am Stickstoff- oder Sauerstoffatom stets ein Wasserstoff zu ergänzen.

5 D. h. Strukturen z. B. mit einem Strukturelement „-N-“ meint eigentlich „-NH-“ und Strukturen z. B. mit einem Strukturelement mit „-O“ meint eigentlich „-OH“.

Herstellung der Vorstufen**Beispiel I**

2-Acetylamino-2-cyanopentansäureethylester

5

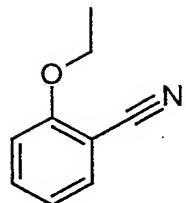


1,35 g Natrium (58,8 mmol) werden in 200 ml Ethanol gelöst und die entstandene Lösung auf 0°C abgekühlt. Man gibt 10 g (58,8 mmol) Acetamidocyanessigsäureethylester zu. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hat, wird eine Lösung von 7,23 g (58,8 mmol) Brompropan in 10 ml Ethanol zugetropft und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt wiederum eine Lösung von 7,23 g (58,8 mmol) Brompropan in 10 ml Ethanol zu und erhitzt die Reaktionsmischung 16 Stunden unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Petrolether verrührt. Nach dem Absaugen erhält man 7,5 g (60 %) 2-Acetylamino-2-cyanopentansäureethylester.

200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.00, t, 3H; 1.36, t, 3H; 1.51, m, 2H; 2.08, m, 5H; 4.34, q, 2H; 6.45, s, breit, 1H.

**Beispiel II**

## 2-Ethoxy-benzonitril

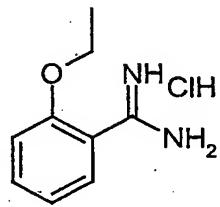


5 25 g (210 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 87 g Kaliumcarbonat und 34,3 g (314,8 mmol) Ethylbromid in 500 ml Aceton über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 30,0 g (97 %) einer farblosen Flüssigkeit.

10 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.48, t, 3H; 4.15, quart., 2H; 6.99, dt, 2H; 7.51, dt, 2H.

**Beispiel III**

## 2-Ethoxy-benzamidinhydrochlorid



20 21,4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in 375 ml Toluol suspendiert und die Suspension wird auf 0°C abgekühlt. 200 ml einer 2 M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 29,44 g (200 mmol) 2-Ethoxybenzonitril (Beispiel II) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 100 g Kieselgel und 950 ml Chloroform gegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Man erhält 3,4 g (76 %) farblosen Feststoff.

5

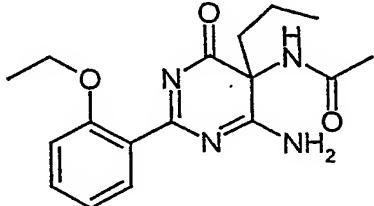
200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.36, t, 3H; 4.12, quart., 2H; 7.10, t, 1H; 7.21, d, 1H; 7.52, m, 2H; 9.30, s, breit, 4H.

10

#### Beispiel IV

*N*-[6-Amino-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-5-propyl-4,5-dihydro-pyrimidin-5-yl]-acetamid

15



20

Zu einer Lösung von 3,97 g Natrium in 1300 ml Ethanol gibt man 33 g 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel III) und röhrt die Reaktionsmischung 45 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Filtrat zu einer Lösung von 69,8 g (329 mmol) 2-Acetylarnino-2-cyanopentansäureethylester (Beispiel I) in 800 ml Ethanol gegeben und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol) ergibt 11,57 g (21 %) *N*-[6-Amino-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-5-propyl-4,5-dihydro-pyrimidin-5-yl]-acetamid.

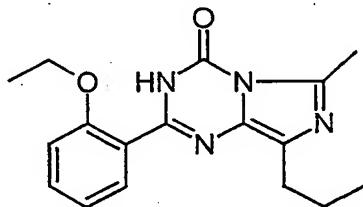
25

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91, t, 3H; 1.41, m, 2H; 1.58, t, 3H; 2.07, m, 5H; 4.39, q, 2H; 7.08, m, 3H; 7.53, dt, 1H; 8.41, dd, 1H.

5

### Beispiel V

2-(2-Ethoxyphenyl)-6-methyl-8-propyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on



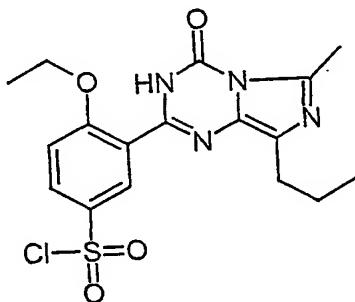
Zu einer Lösung von 11,57 g (35 mmol) *N*-[6-Amino-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-5-

10 propyl-4,5-dihydro-pyriminin-5-yl]-acetamid (Beispiel IV) in 500 ml Pyridin gibt man 11,41 g (105 mmol) Chlortrimethylsilan und röhrt die Reaktionsmischung 20 Minuten bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 16,96 g (105 mmol) Hexamethyldisilazan wird die Reaktionsmischung 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und 1 N HCl extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und der feste Rückstand chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat). Man erhält 1.655 g (15 %) Feststoff.

15 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.02, t, 3H; 1.61, t, 3H; 1.80, hex, 2H; 2.80, t, 2H; 2.88, s, 3H, 4.30, q, 2H; 7.05, d, 1H; 7.15, t, 1H; 7.58, dt, 1H; 8.39, dd, 1H; 10.35, s, breit, 1H.

**Beispiel VI**

4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid



5

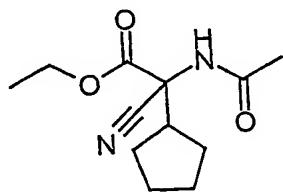
Zu 3.14 ml Chlorsulfonsäure gibt man unter Eiskühlung 1.64 g (5.25 mmol) 2-(2-Ethoxyphenyl)-6-methyl-8-propyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on (Beispiel VI) portionsweise zu. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2,15 g (99 %) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl)-benzol-sulfonsäurechlorid.

10

15 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.92, t, 3H; 1.34, t, 3H; 1.71, hex, 2H; 2.80, t, 2H; 2.96, s, 3H; 4.15, q, 2H; 7.12, d, 1H; 7.73, dd, 1H; 7.81, d, 1H; 12.5, s, breit, 1H.

**Beispiel VII**

20 2-Acetylamino-2-cyano-2-cyclopentylethansäureethylester



Zu einer Lösung aus 17,74 g Natrium (771,3 mmol) in 1,2 l Ethanol wird bei Raumtemperatur 125 g Acetamidocyanessigsäureethylester (734,6 mmol) gegeben. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, werden 157,5 ml Cyclopentylbromid (1,47 mol) zugetropft. Die Mischung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingeengt. Man nimmt in Dichlormethan auf, wäscht zweimal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt ein. Der kristalline Rückstand wird mit Ether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 70,8 g (40,4 % der Theorie)

10

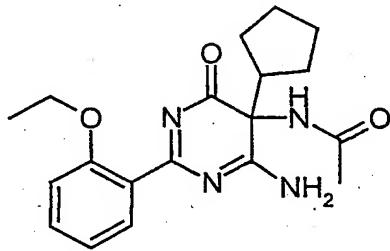
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 256 (M+H<sub>2</sub>O) (100)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 (t, 3 H); 1.55-1.82 (m, 7 H); 1.91-2.03 (m, 1 H); 2.06 (s, 3 H); 2.37-2.50 (m, 1 H); 4.31 (q, 2 H); 6.79 (s, 1 H).

15

### Beispiel VIII

N-[6-Amino-5-cyclopentyl-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-4,5-dihydropyrimidin-5-yl]acetamid



20

Zu einer Lösung aus 0,6 g Natrium (26,25 mmol) in 80 ml Ethanol werden 5,02 g (25 mmol) 2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid (Beispiel III) gegeben. Nach 45 min bei Raumtemperatur wird die resultierende Mischung in eine Lösung aus 11,91 g (50 mmol) 2-Acetylamino-2-cyano-2-cyclopentylethansäureethylester in 120 ml Ethanol filtriert und 5 h unter Rückfluß nachgerührt. Dann wird eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet

25

und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9:1 gereinigt.

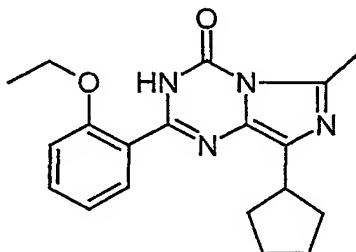
Ausbeute 545.4 mg (6.1 % der Theorie)

5 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 357 (M+H), (100)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45-1.90 (m, 12 H); 2.05 (s, 3 H); 2.42-2.58 (m, 1 H); 4.28 (q, 2 H); 6.99-7.14 (m, 2 H); 7.19 (s, 1 H); 7.53 (dt, 1 H); 8.87 (dd, 1 H).

10 Beispiel IX

8-Cyclopentyl-2-(2-ethoxy-phenyl)-6-methyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on



1,6 g (4,5 mmol) *N*-[6-Amino-5-cyclopentyl-2-(2-ethoxyphenyl)-4-oxo-4,5-dihydro-pyrimidin-5-yl]acetamid (Beispiel VIII) werden in 64 ml wasserfreiem Pyridin vorgelegt. Man tropft 1,71 ml (13,5 mmol) Chlortrimethylsilan zu und röhrt 20 min bei Raumtemperatur nach. Nach Zugabe von 2,8 ml (13,5 mmol) Hexamethyldisilazan wird die Mischung über Nacht unter Rückfluß nachgeröhrt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 80 ml Methanol auf und röhrt 45 min bei Raumtemperatur. Es wird eingedampft und durch Flash-Chromatographie mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 gereinigt.

Ausbeute 727 mg (47.5 % der Theorie)

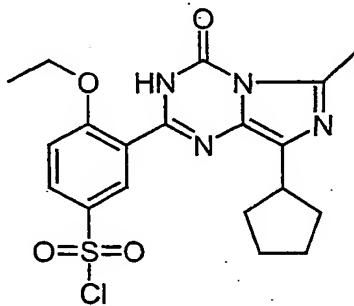
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 339 (M+H) (100)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60 (t, 3 H); 1.65-2.12 (m, 8 H); 2.89 (s, 3 H); 3.40 (qui, 1 H); 4.29 (q, 2 H); 7.0-7.18 (m, 2 H); 7.49 (dt, 1 H); 8.48 (dd, 1 H); 10.31 (bs, 1 H).

5

**Beispiel X**

4-Ethoxy-3-(8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid



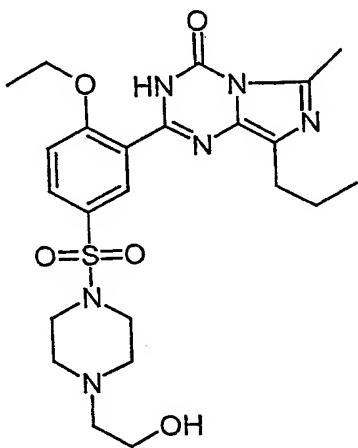
10

Zu 0,66 ml (9,9 mmol) eisgekühlter Chlorsulfonsäure werden 372,3 mg (1,1 mmol) 8-Cyclopentyl-2-(2-ethoxy-phenyl)-6-methyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on (Beispiel IX) portionsweise gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt, bevor mit Dichlormethan verdünnt und auf Eiswasser gegossen wird. Die organische Phase wird abgetrennt. Man extrahiert nochmals mit Dichlormethan, vereinigt die organischen Phasen, trocknet und dampft ein.  
15 Ausbeute 266,5 mg (55,5 % der Theorie)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.69 (t, 3 H); 1.70-2.14 (m, 8 H); 3.49-3.51 (m, 1 H); 4.45 (q, 2 H); 7.24 (d, 1 H); 8.11 (s, 1 H); 9.04 (d, 1 H); 9.89 (bs, 1 H).

Herstellung der Wirkstoffe**Beispiel 1**

2-&lt;{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-6-methyl-8-

5 propyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on

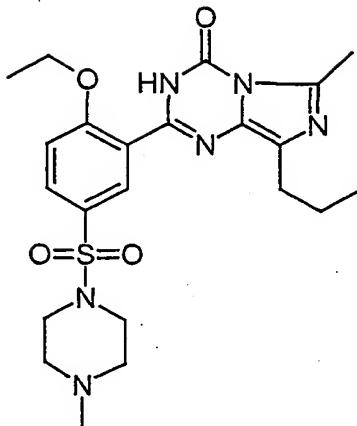
Zu einer Lösung von 90 mg (0,22 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 10 5 ml Dichlormethan gibt man 86 mg (0,66 mmol) Hydroxyethylpiperazin und röhrt die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95:5) erhält man 63 mg (57 %) 2-<{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-6-methyl-8-propyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on.

15

400 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.00, t, 3H; 1.65, t, 3H; 1.79, hex, 2H; 1.90, s, breit, 1H; 2.56, t, 2H; 2.63, m, 4H; 2.80, t, 2H; 2.87, s, 3H, 3.09, s, breit, 4H; 3.58, m, 2H; 4.39, q, 2H; 7.16, d, 1H; 7.82, dd, 1H; 8.70, d, 1H; 10.0, s, breit, 1H.

20

**Beispiel 2**2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on



Zu einer Lösung von 100 mg (0,24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 73 mg (0,73 mmol) N-Methylpiperazin und röhrt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95:5) erhält man 110 mg (95 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-on.

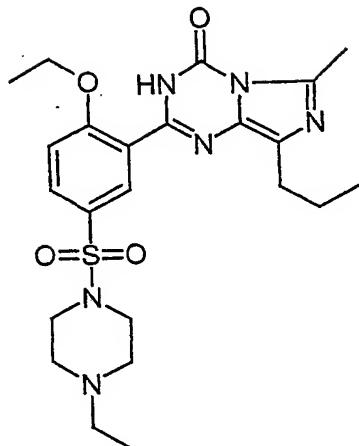
10

200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.00, t, 3H; 1.65, t, 3H; 1.79, hex, 2H; 2.29, s, 3H; 2.50, m, 4H; 2.80, t, 2H; 2.89, s, 3H; 3.10, m, 4H; 4.37, q, 2H; 7.13, d, 1H; 7.83, dd, 1H; 8.71, dd, 1H; 10.0, s, breit, 1H.

15

### Beispiel 3

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3H-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-on

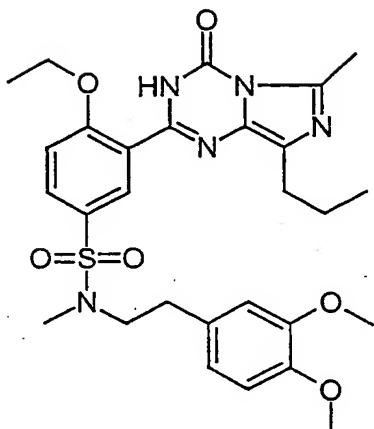


Zu einer Lösung von 100 mg (0,24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 83 mg (0,73 mmol) N-Ethylpiperazin und führt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95:5) erhält man 104 mg (87 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on.

200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.00, t, 3H; 1.05, t, 3H; 1.65, t, 3H; 1.79, hex, 2H; 2.42, q, 2H; 2.54, m, 4H; 2.78, t, 2H; 2.87, s, 3H; 3.09, m, 4H; 4.37, q, 2H; 7.13, d, 1H; 7.83, dd, 1H; 8.71, dd, 1H; 10.0, s, breit, 1H.

15 **Beispiel 4**

*N*-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-4-ethoxy-*N*-methyl-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid



Zu einer Lösung von 100 mg (0,24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 143 mg (0,73 mmol) N-(3,4-Dimethoxyphenyl-ethyl)-N-methylamin und röhrt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95:5) erhält man 138 mg (98 %) *N*-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-4-ethoxy-*N*-methyl-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid.

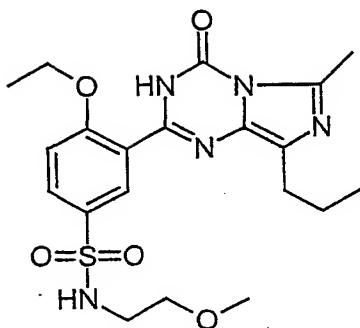
10

200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.95, t, 3H; 1.62, t, 3H; 1.78, hex, 2H, 2.83, m, 10H; 3.31, t, 2H; 3.85, s, 6H; 4.35, q, 2H; 6.72, m, 3H; 7.09, d, 1H; 7.81, dd, 1H; 8.73, d, 1H; 10.0, s, breit, 1H.

15

### Beispiel 5

4-Ethoxy-*N*-(2-methoxy-ethyl)-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid

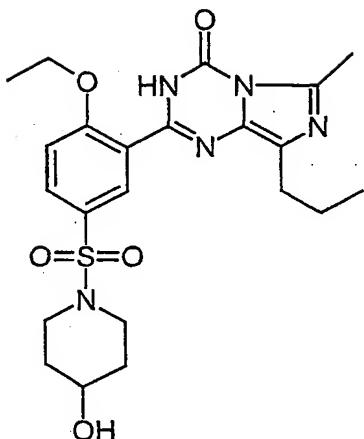


Zu einer Lösung von 100 mg (0,24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 55 mg (0,73 mmol) 2-Methoxyethylamin und führt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95:5) und Verrühren mit Diethyl-ether erhält man 64 mg (57 %) 4-Ethoxy-N-(2-methoxyethyl)-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid.

10 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.01, t, 3H; 1.65, t, 3H; 1.80, hex, 2H, 2.80, t, 2H; 2.88, s, 3H, 3.18, t, 2H; 3.30, s, 3H; 3.46, t, 2H; 4.38, q, 2H, 7.13, d, 1H, 7.95, dd, 1H, 8.85, d, 1H, 10.02, s, breit, 1H.

15 **Beispiel 6**

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3*H*-imidazo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-on

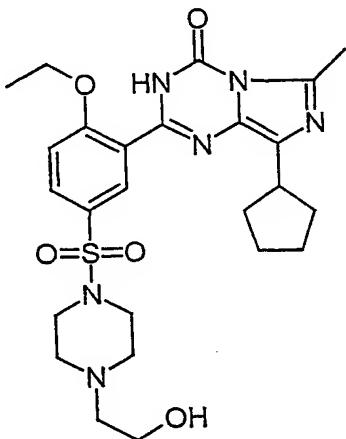


Zu einer Lösung von 100 mg (0,24 mmol) 4-Ethoxy-3-(6-methyl-4-oxo-8-propyl-3,4-dihydro-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel VI) in 5 ml Dichlormethan gibt man 74 mg (0,73 mmol) 4-Hydroxypiperidin und führt die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 95:5) erhält man 100 mg (87 %) 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-6-methyl-8-propyl-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-on

10 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.01, t, 3H; 1.65, m, 9H; 2H, 2.78, t, 2H; 2.88, s, 3H; 3.00, m 2H; 3.30, m, 2H; 3.83, s, 1H; 4.38, q, 2H, 7.15, d, 1H, 7.85, dd, 1H, 8.73, d, 1H, 10.02, s, breit, 1H.

**Beispiel 7**

*N*-(*N*-Hydroxyethyl-piperazinyl)-[4-Ethoxy-3-(8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl]-benzolsulfonsäureamid



5

130 mg (0,3 mmol) 4-Ethoxy-3-(8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel X) werden in 7 ml Dichlormethan vorgelegt. Man gibt 116,2 mg (0,89 mmol) *N*-Hydroxyethyl-piperazin zu und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Man reinigt durch Flash-Chromatographie mit a) Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 und b) Dichlormethan/Methanol 95:5.

10

Ausbeute: 151,4 mg (94,3 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert = 0.477, Dichlormethan/Methanol 95:5

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 531 (M+H) (100)

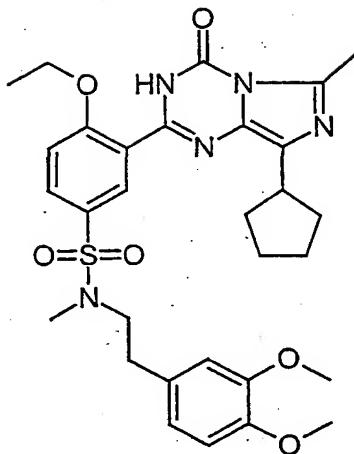
15

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.64 (t, 3 H); 1.67-2.08 (m, 8 H); 2.35 (bs, 1 H); 2.55-2.69 (m, 6 H); 2.87 (s, 3 H); 3.08-3.13 (m, 4 H); 3.40 (qui, 1 H); 3.59 (bt, 2 H); 4.38 (q, 2 H); 7.18 (d, 1 H); 7.83 (dd, 1 H); 8.71 (d, 1 H); 9.97 (bs, 1 H).

20

**Beispiel 8**

*N*-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl-methyl]-4-ethoxy-5-[8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazol[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-yl]-benzolsulfonamid



130 mg (0,3 mmol) 4-Ethoxy-3-(8-cyclopentyl-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazol[1,5-a][1,3,5]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid (Beispiel X) werden in  
 5 7 ml Dichlormethan vorgelegt. Man gibt 174,3 mg (0,89 mmol) N-Methylhomoveratrylamin zu und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Man reinigt durch Flash-Chromatographie mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1.

Ausbeute: 144,5 g (81,5 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert = 0,658, Dichlormethan/Methanol 95:5

10 MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 596 (M+H) (100)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.65 (t, 3 H); 1.72-2.08 (m, 8 H); 2.80-2.91 (m, 8 H); 3.27-3.41 (m, 3 H); 3.88 (s, 6 H); 4.36 (q, 2 H); 6.70-6.81 (m, 3 H); 7.10 (d, 1 H); 7.81 (dd, 1 H); 8.74 (d, 1 H); 9.98 (bs, 1 H).

15

Die in der folgenden Tabellen 1 und 2 aufgeführten Sulfonamide wurden mittels automatisierter Parallelsynthese aus den Sulfonsäurechloriden Beispiel VI (Tabelle 1) bzw. Beispiel X (Tabelle 2) und den entsprechenden Aminen nach einer der drei folgenden Standardvorschriften hergestellt.

20

Die Reinheit der Endprodukte wurde mittels HPLC bestimmt, ihre Charakterisierungen durch LC-MS Messung vorgenommen. Der in der Spalte % (HPLC) angegebene Zahlenwert gibt den Gehalt des durch den Molpeak

charakterisierten Endprodukts an. Standartvorschrift A wurde angewendet bei Aminen mit aciden Funktionalitäten, Standartvorschrift B bei Aminen mit neutralen Funktionalitäten, Standartvorschrift C bei Aminen mit zusätzlichen basischen Funktionalitäten.

5

Bei Verbindungen, die in den folgenden Tabellen 1 und 2 aufgeführt sind und die optisch eine freie Stickstoffvalenz aufzeigen, sind diese grundsätzlich als -NH-Rest zu verstehen.

10

Standardvorschrift A: Umsetzung von Aminen mit aciden Funktionalitäten

Zunächst werden 0,05 mmol Amin, 0,042 mmol Sulfonsäurechlorid und 0,10 mmol Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vorgelegt und 0,5 ml eines Gemisches aus THF/H<sub>2</sub>O von Hand zupipettiert. Nach 24 h bei RT wird mit 0,5 ml 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung versetzt und über eine zweiphasige Kartusche filtriert (500 mg Extrelut (Oberphase)) und 500 mg SiO<sub>2</sub>, Laufmittel Essigester). Nach dem Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man das Produkt.

Standardvorschrift B: Umsetzung von Aminen mit neutralen Funktionalitäten

20 Zunächst werden 0,125 mmol Amin vorgelegt und vom Synthesizer 0,03 mmol Sulfonsäurechlorid als Lösung in 1,2-Dichlorehthan zupipettiert. Nach 24 h wird das Gemisch mit 0,5 ml 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut (Oberphase) und 500 mg SiO<sub>2</sub>, Laufmittel: Essigester) filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt.

25

Standardvorschrift C: Umsetzung von Aminen mit basischen Funktionalitäten

Zunächst werden 0,05 mmol Amin vorgelegt und vom Synthesizer 0,038 mmol Sulfonsäurechlorid als Lösung in 1,2-Dichlorehthan und 0,05 mmol Triethylamin als Lösung in 1,2-Dichlorehthan zupipettiert. Nach 24 h wird zunächst mit 3 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch über eine zweiphasige Kartusche filtriert. Nach dem Einengen des Filtrates im Vakuum erhält man das Produkt.

Alle Reaktionen werden dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Für den Fall das nach 24 h bei Raumtemperatur keine vollständige Umsetzung erfolgt ist, wird für weitere 12 h auf 60°C erhitzt und im Anschluß der Versuch beendet.

Tabelle 1

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
9		555,66	82	556
10		511,60	78	512
11		477,59	88	478
12		477,59	88	478

Tabelle 1

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
13		477,59	85	478
14		511,60	61	512
15		477,59	81	478
16		617,67	89	618
17		407,45	54	408

Tabelle 1

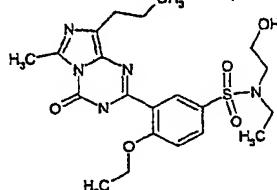
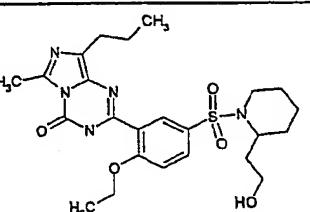
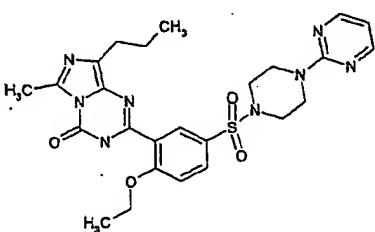
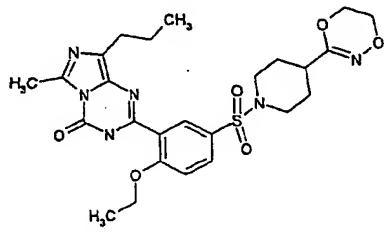
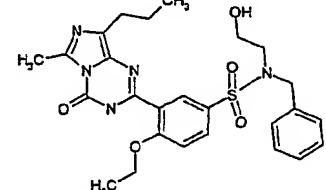
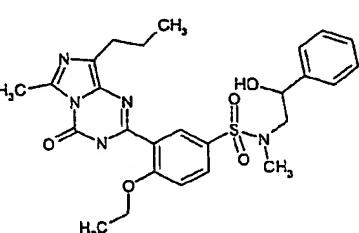
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
18		463,56	71	464
19		503,63	89	504
20		538,63	89	539
21		544,63	91	545
22		525,63	84	526
23		525,63	92	526

Tabelle 1

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC- Area % bei 210 nm	Mz + H
24		502,60	72	503
25		511,60	91	512
26		643,77	83	644
27		491,61	94	492
28		539,66	77	540

Tabelle 1

Tabelle 2

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
33		503,63	76	504
34		503,63	86	504
35		503,63	75	504
36		489,60	80	490
37		489,60	76	490

Tabelle 2

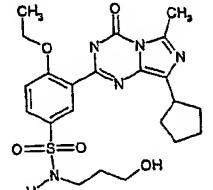
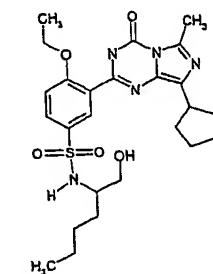
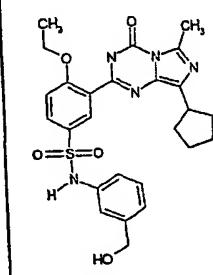
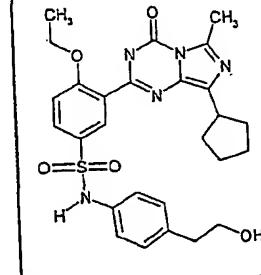
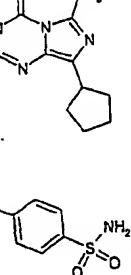
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
38		475,57	92	476
39		517,65	76	518
40		523,62	79	524
41		537,64	71	538
42		600,72	75	601

Tabelle 2

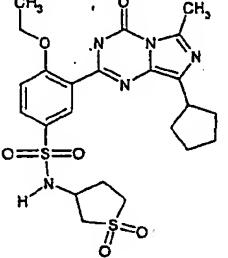
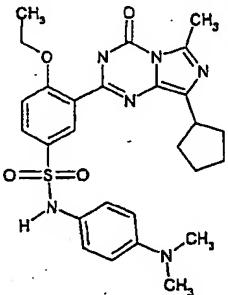
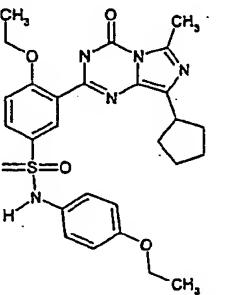
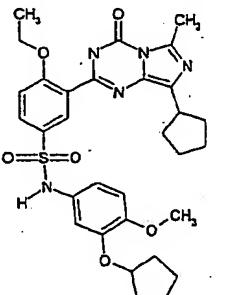
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
43		535,65	72	536
44		536,66	65	537
45		537,64	83	538
46		607,73	69	608

Tabelle 2

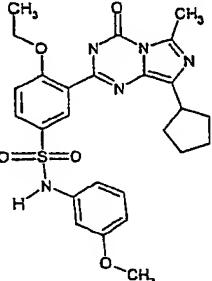
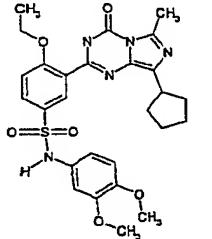
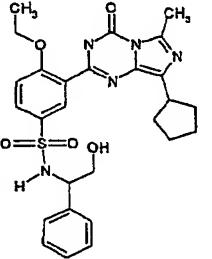
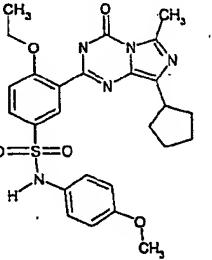
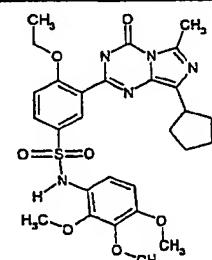
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
47		523,62	84	524
48		553,64	82	554
49		537,64	74	538
50		523,62	88	524
51		583,67	89	584

Tabelle 2

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
52		544,68	78	545
53		537,64	78	538
54		475,57	83	476
55		447,52	86	448
56		528,63	70	529

Tabelle 2

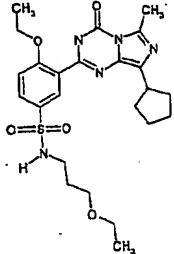
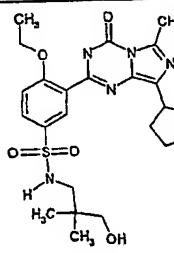
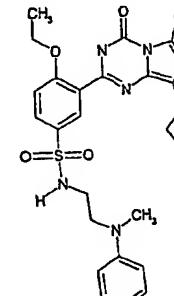
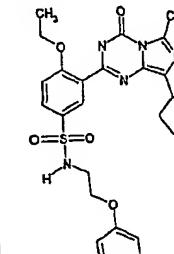
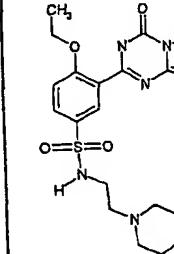
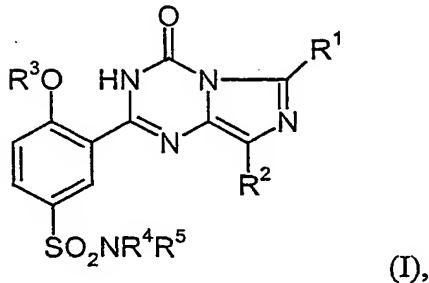
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
57		503,63	91	504
58		503,63	75	504
59		550,68	88	551
60		537,64	78	538
61		530,65	75	531

Tabelle 2

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC % (210 nm)	Mz + H
62		475,57	81	476
63		501,61	94	502

Patentansprüche

## 1. Neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I)



5

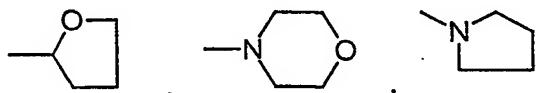
in welcher

10      R<sup>1</sup>      für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

15      R<sup>2</sup>      für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder  
            für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht,

20      R<sup>3</sup>      für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

25      R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

oder -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

substituiert ist,

worin

5                   R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

10                  und/oder seinerseits (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sind,

worin

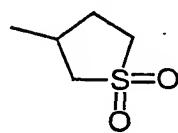
15                  R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

oder

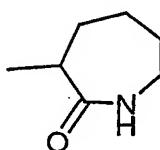
20                  R<sup>4</sup>        für Wasserstoff oder Methyl steht

und

25                  R<sup>5</sup>        für Reste der Formeln



oder

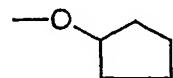


steht

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Acetyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

5



-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> oder -CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>13</sup>)

substituiert ist,

10

worin

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

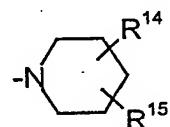
15

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

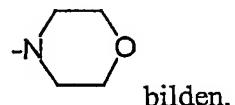
oder

20

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln



oder



bilden,

25

worin

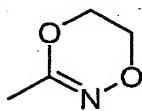
R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

5 oder

R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet

und

10 R<sup>15</sup> einen Rest der Formel



bedeutet

15 oder

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH<sub>3</sub> bilden,

20 R<sup>16</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder

einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet

25 und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

2. Neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

30 R<sup>1</sup> für Methyl oder Ethyl steht,

5             $R^2$         für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder  
für  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl steht,

10             $R^3$         für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

15             $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Hydroxy oder für  $(C_1-C_7)$ -Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



oder  $-NR^6R^7$

20            substituiert ist,

25            worin

20             $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

25            und/oder seinerseits  $(C_1-C_7)$ -Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder durch einen Rest der Formel  $-SO_2NH_2$  substituiert sind,

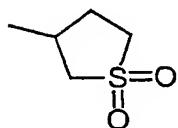
oder

30             $R^4$         für Wasserstoff oder Methyl steht

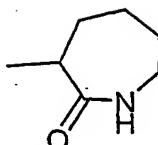
und

## R<sup>5</sup> für Reste der Formeln

5



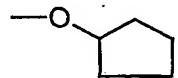
oder



steht

oder

10 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Acetyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> oder -CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>13</sup>)

15

substituiert ist,

worin

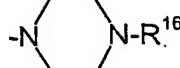
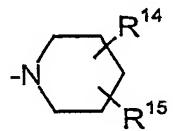
20 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

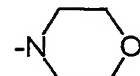
25

oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,  
Reste der Formeln



oder



bilden,

5

worin

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff  
oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch  
10 Hydroxy substituiert ist,

oder

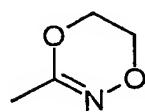
$R^{14}$  Wasserstoff bedeutet

15

und

$R^{15}$  einen Rest der Formel

20



bedeutet,

oder

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gemeinsam einen Rest der Formel  $=N-O-CH_3$  bilden,

25

$R^{16}$  Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_5$ )-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls  
durch Hydroxy substituiert ist, oder  
Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrryl oder Thienyl bedeutet

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

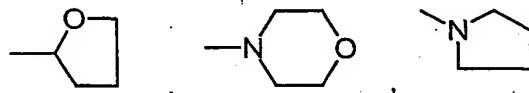
3. Neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

$R^1$  für Methyl oder Ethyl steht,

$R^2$  für n-Propyl oder für Cyclopentyl steht,

$R^3$  für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy, Hydroxy oder für ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



oder  $-NR^6R^7$

20 substituiert ist,

worin

25  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

30 und/oder seinerseits ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Hydroxy, Methoxy oder durch einen Rest der Formel  $-SO_2NH_2$  substituiert sind,

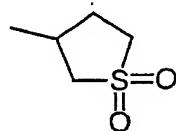
oder

$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht

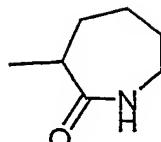
5

und

$R^5$  für Reste der Formeln



oder

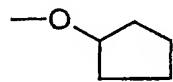


steht

10

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder ver-  
15 schieden, durch Fluor, Acetyl, Methoxy oder durch Reste der Formeln



$-NR^{10}R^{11}$  oder  $-CH_2-P(O)(OR^{12})(OR^{13})$

substituiert ist,

20

worin

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

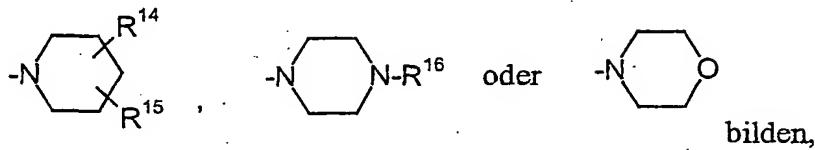
25

$R^{12}$  und  $R^{13}$  Methyl bedeuten,

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,  
Reste der Formeln

5



bilden,

worin

10

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff  
oder einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH bedeuten,

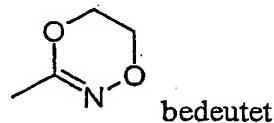
oder

15

R<sup>14</sup> Wasserstoff bedeutet

und

R<sup>15</sup> einen Rest der Formel



bedeutet

20

oder

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH<sub>3</sub> bilden,

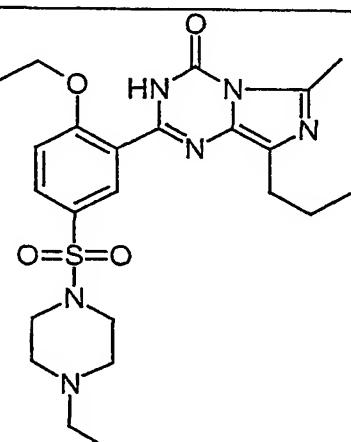
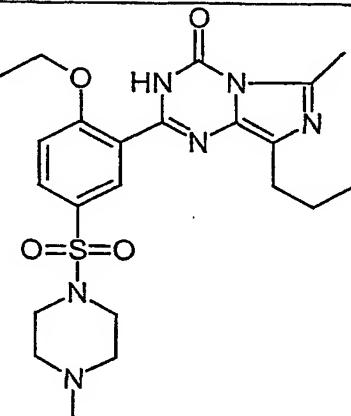
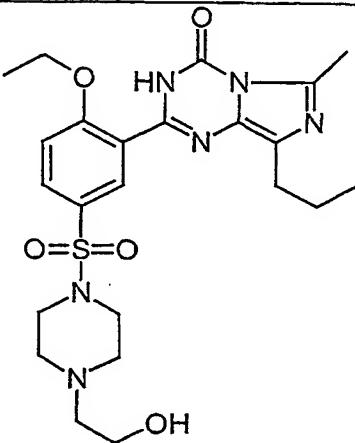
25

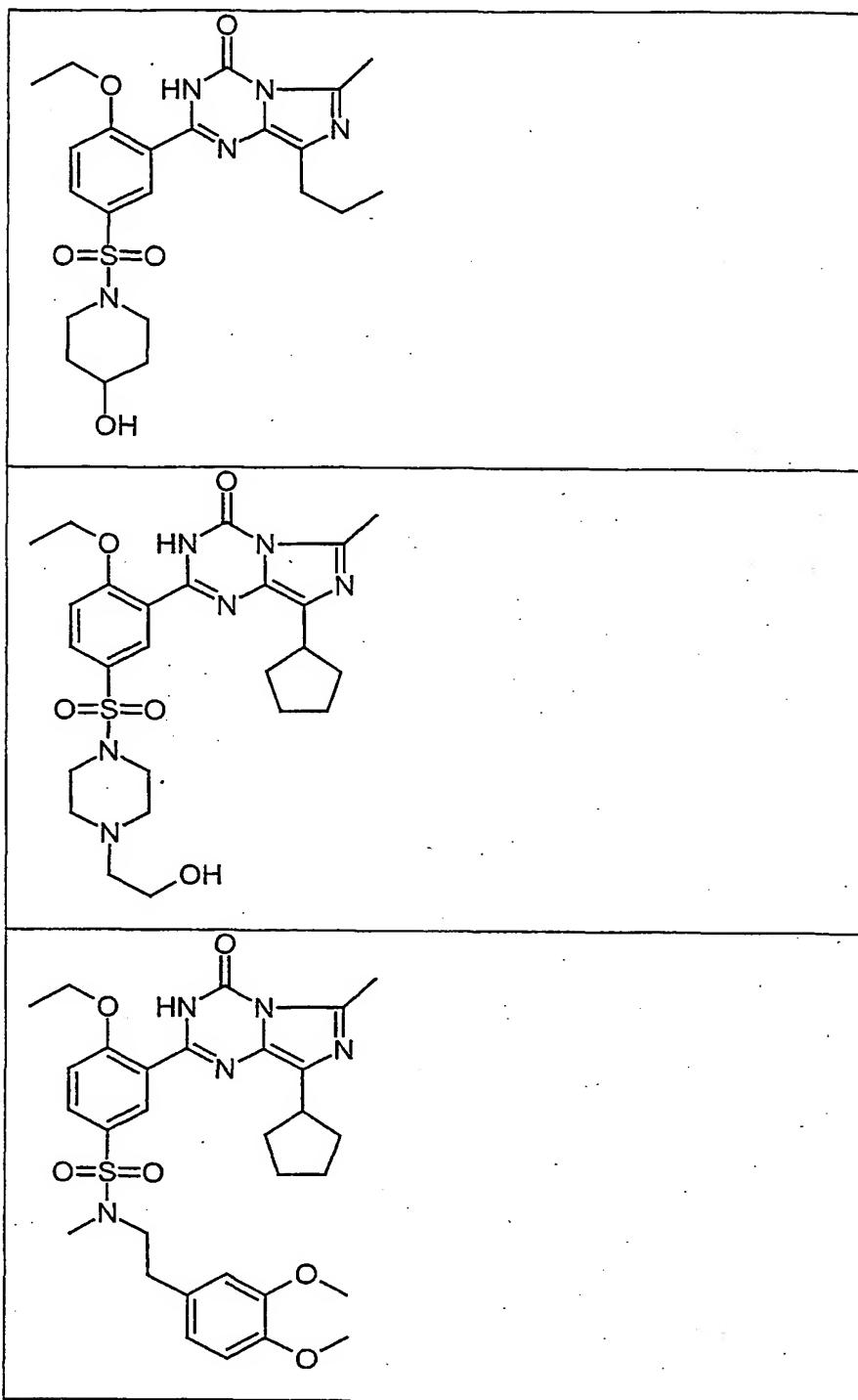
R<sup>16</sup> Wasserstoff, Pyrimidyl oder einen Rest der Formel  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH bedeutet

und deren Salze, N-Oxide und isomere Formen.

4. Neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 3 mit folgenden Strukturen:

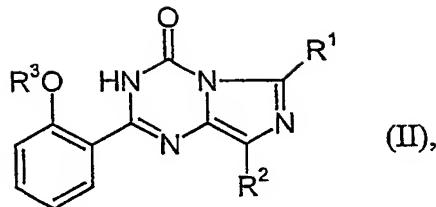
Struktur





5. Verfahren zur Herstellung von Imidazo[1,3,5]triazinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man

5 Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

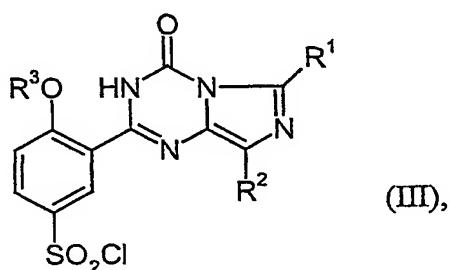


in welcher

5

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben;

zunächst durch Umsetzung mit Chlorsulfonsäure ( $\text{ClSO}_3\text{H}$ ), gegebenenfalls in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



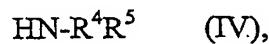
in welcher

15

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und in einem letzten Schritt mit Aminen der allgemeinen Formel (IV)

20



in welcher

$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

5

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

7. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens

10 eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie einen oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Trägerstoffe.

15 8. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

20 9. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 oder 8 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.

25 10. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

30

11. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusions-schäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.  
5
12. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere 10 erektiler Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.
13. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel oder die 15 pharmazeutische Zusammensetzung intravenös oder oral appliziert wird.
14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten.  
20
15. Verwendung gemäß Anspruch 14 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten 25 Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').
16. Verwendung gemäß Anspruch 14 oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.  
30

17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.
18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionssschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.
19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erektiler Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.
20. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneimittel oder Zusammensetzungen intravenös oder oral appliziert werden.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(12) NACH DEM VERTRÄG VON 20. MÄRZ 1970 DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/47928 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 487/04.  
A61K 31/53, A61P 7/00, 9/00, 13/00, 15/00, 25/00 //  
(C07D 487/04, 251:00, 235:00)

Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). SCHLEMMER,  
Karl-Heinz [DE/DE]: Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12597

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. Dezember 2000 (12.12.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht

(30) Angaben zur Priorität:

199 62 928.5 24. Dezember 1999 (24.12.1999) DE  
100 03 323.7 27. Januar 2000 (27.01.2000) DE

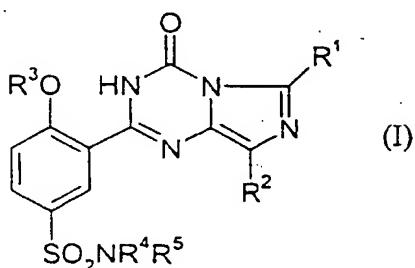
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 16. Mai 2002

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]:  
51368 Leverkusen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: IMIDAZO 1,3,5 TRIAZINONES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: IMIDAZO 1,3,5 TRIAZINONE UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel imidazo[1,3,5]triazinones of the general formula (I), to a method for their production and to their use as medicaments, in particular as inhibitors of cyclic GMP metabolising phosphodiesterases.

(57) Zusammenfassung: Es werden neue Imidazo[1,3,5]triazinone der allgemeinen Formel (I). Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen, beschrieben.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

EP 00/12597

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P7/00 A61P9/00 A61P13/00  
A61P15/00 A61P25/00 // (C07D487/04, 251:00, 235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category <sup>o</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 49166 A (BUNNAGE MARK EDWARD; MATHIAS JOHN PAUL (GB); STREET STEPHEN DEREK) 5 November 1998 (1998-11-05) claims 1,5-15,20 ---	1-20
Y	US 5 591 742 A (BELL ANDREW S ET AL) 7 January 1997 (1997-01-07) column 1, line 14 - line 30; claims 1,5-8; examples 1-25 ---	1-20
Y	US 5 482 941 A (TERRETT NICHOLAS K) 9 January 1996 (1996-01-09) column 1, line 10 - line 27; claims 1,5,6; examples 1-22 ---	1-20
Y	EP 0 951 908 A (PFIZER LTD; PFIZER RES & DEV (IE)) 27 October 1999 (1999-10-27) claims ---	1,12,19
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>o</sup> Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

11 July 2001

24/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 00/12597

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	B GOLANKIEWICZ ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 10, 1979, pages 1740-2, XP000926549 cited in the application Page 1741, structure formula 1	1
A	J B HOLTWICK ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 22, 1979, pages 3835-9, XP000926548 cited in the application Page 3835, sheme I, structure formula 13	1
A	J B HOLTWICK ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 46, no. 18, 1981, pages 3681-5, XP000926547 cited in the application Page 3682, structure formula 2	1
A	B GOLANKIEWICZ ET AL: J. CHEM. RES., SYNOP., no. 3, 1994, pages 96-7, XP000926544 cited in the application Sheme 1 and 2	1
A	B GOLANKIEWICZ ET AL: NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, vol. 6, no. 4, 1987, pages 663-78, XP000926545 cited in the application Page 664, structure formula 5	1
A	B GOLANKIEWICZ ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 18, 1995, pages 3558-65, XP001010256 cited in the application Page 3559, sheme 1, compounds 4a,b; Page 3560, left-hand column, compounds 12-17	1
A	-& B GOLANKIEWICZ ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, 1996, page 624 XP000926539 'Berichtigung zum davor zitierten Artikel aus J. Med. Chem. !'	
A	YONGFENG WANG ET AL: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 2, 1996, pages 185-8, XP000926543 cited in the application Page 186, compound 7	
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/12597

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YONGFENG WANG ET AL: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANS. 1, no. 10, 1998, pages 1669-75, XP000926542 Page 1671, sheme 5, compounds g, h, i -----	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 00/12597

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9849166	A 05-11-1998	AU 730670 B		08-03-2001
		AU 7644598 A		24-11-1998
		BG 103828 A		30-06-2000
		BR 9810233 A		17-10-2000
		CN 1253561 T		17-05-2000
		EP 0977756 A		09-02-2000
		HR 980222 A		28-02-1999
		JP 2000510485 T		15-08-2000
		NO 995211 A		25-10-1999
		PL 336586 A		03-07-2000
		TR 9902646 T		22-05-2000
		HU 0001389 A		28-09-2000
US 5591742	A 07-01-1997	DE 69307712 D		06-03-1997
		DE 69307712 T		15-05-1997
		EP 0656898 A		14-06-1995
		FI 950889 A		27-02-1995
		GR 3022852 T		30-06-1997
		JP 7506838 T		27-07-1995
		AT 148118 T		15-02-1997
		CA 2138298 A,C		17-03-1994
		DK 656898 T		18-08-1997
		WO 9405661 A		17-03-1994
		ES 2096936 T		16-03-1997
		JP 2660103 B		08-10-1997
US 5482941	A 09-01-1996	DE 69225500 D		18-06-1998
		DE 69225500 T		10-09-1998
		DK 628032 T		07-10-1998
		EP 0628032 A		14-12-1994
		FI 942769 A		10-06-1994
		JP 7502029 T		02-03-1995
		AT 166052 T		15-05-1998
		CA 2122360 A,C		24-06-1993
		WO 9312095 A		24-06-1993
		ES 2114952 T		16-06-1998
		JP 2525126 B		14-08-1996
EP 0951908	A 27-10-1999	AU 1839099 A		09-09-1999
		HU 9900438 A		28-03-2000
		JP 11315025 A		16-11-1999

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12597

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P7/00 A61P9/00 A61P13/00  
 A61P15/00 A61P25/00 // (C07D487/04, 251:00, 235:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 49166 A (BUNNAGE MARK EDWARD; MATHIAS JOHN PAUL (GB); STREET STEPHEN DEREK) 5. November 1998 (1998-11-05) Ansprüche 1,5-15.20 ---	1-20
Y	US 5 591 742 A (BELL ANDREW S ET AL) 7. Januar 1997 (1997-01-07) Spalte 1, Zeile 14 - Zeile 30; Ansprüche 1,5-8; Beispiele 1-25 ---	1-20
Y	US 5 482 941 A (TERRETT NICHOLAS K) 9. Januar 1996 (1996-01-09) Spalte 1, Zeile 10 - Zeile 27; Ansprüche 1,5,6; Beispiele 1-22 ---	1-20
Y	EP 0 951 908 A (PFIZER LTD; PFIZER RES & DEV (IE)) 27. Oktober 1999 (1999-10-27) Ansprüche ---	1,12,19 -/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetüft)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
11. Juli 2001	24/07/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Hass, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir ~~00/12597~~  
PCT/00/12597

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	B GOLANKIEWICZ ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 44, Nr. 10, 1979, Seiten 1740-2, XP000926549 in der Anmeldung erwähnt Seite 1741, Strukturformel 1 ---	1
A	J B HOLTWICK ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 44, Nr. 22, 1979, Seiten 3835-9, XP000926548 in der Anmeldung erwähnt Seite 3835, Schema I, Strukturformel 13 ---	1
A	J B HOLTWICK ET AL: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 46, Nr. 18, 1981, Seiten 3681-5, XP000926547 in der Anmeldung erwähnt Seite 3682, Strukturformel 2 ---	1
A	B GOLANKIEWICZ ET AL: J. CHEM. RES., SYNOP., Nr. 3, 1994, Seiten 96-7, XP000926544 in der Anmeldung erwähnt Schemata 1 und 2 ---	1
A	B GOLANKIEWICZ ET AL: NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, Bd. 6, Nr. 4, 1987, Seiten 663-78, XP000926545 in der Anmeldung erwähnt Seite 664, Strukturformel 5 ---	1
A	B GOLANKIEWICZ ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 38, Nr. 18, 1995, Seiten 3558-65, XP001010256 in der Anmeldung erwähnt Seite 3559, Schema 1, Verbindungen 4a,b; Seite 3560, linke Spalte, Verbindungen 12-17 ---	1
A	-& B GOLANKIEWICZ ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 39, 1996, Seite 624 XP000926539 'Berichtigung zum davor zitierten Artikel aus J. Med. Chem.!' ---	
A	YONGFENG WANG ET AL: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 6, Nr. 2, 1996, Seiten 185-8, XP000926543 in der Anmeldung erwähnt Seite 186, Verbindung 7 ---	
		-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 00/12597

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YONGFENG WANG ET AL: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANS. 1, Nr. 10, 1998, Seiten 1669-75, XP000926542 Seite 1671, Schema 5, Verbindungen g, h, i -----	1
2		

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, jenseits der

selben Patentfamilie gehören

Int'l. Aktenzeichen

PCT/EP 00/12597

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9849166 A	05-11-1998	AU 730670 B AU 7644598 A BG 103828 A BR 9810233 A CN 1253561 T EP 0977756 A HR 980222 A JP 2000510485 T NO 995211 A PL 336586 A TR 9902646 T HU 0001389 A		08-03-2001 24-11-1998 30-06-2000 17-10-2000 17-05-2000 09-02-2000 28-02-1999 15-08-2000 25-10-1999 03-07-2000 22-05-2000 28-09-2000
US 5591742 A	07-01-1997	DE 69307712 D DE 69307712 T EP 0656898 A FI 950889 A GR 3022852 T JP 7506838 T AT 148118 T CA 2138298 A, C DK 656898 T WO 9405661 A ES 2096936 T JP 2660103 B		06-03-1997 15-05-1997 14-06-1995 27-02-1995 30-06-1997 27-07-1995 15-02-1997 17-03-1994 18-08-1997 17-03-1994 16-03-1997 08-10-1997
US 5482941 A	09-01-1996	DE 69225500 D DE 69225500 T DK 628032 T EP 0628032 A FI 942769 A JP 7502029 T AT 166052 T CA 2122360 A, C WO 9312095 A ES 2114952 T JP 2525126 B		18-06-1998 10-09-1998 07-10-1998 14-12-1994 10-06-1994 02-03-1995 15-05-1998 24-06-1993 24-06-1993 16-06-1998 14-08-1996
EP 0951908 A	27-10-1999	AU 1839099 A HU 9900438 A JP 11315025 A		09-09-1999 28-03-2000 16-11-1999

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**